

(51)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Int. CL. 2:

C 07 C 76

C 07 C 14

DT 24 42 305 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 24 42 305

(21)

Aktienzeichen: P 24 42 305.0

(22)

Anmeldetag: 4. 9. 74

(23)

Offenlegungstag: 13. 3. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

11. 9. 73 Großbritannien 42550-73

(54)

Bezeichnung: Naphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate

(71)

Anmelder: Beecham Group Ltd., Brentford, Middlesex (Großbritannien)

(74)

Vertreter: Jung, E. Dipl.-Chem. Dr.phil.; Schirdewahn, J. Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

(72)

Erfinder: Lake, Anthony William, Saffron Walden, Essex; Rose, Carl John, London (Großbritannien)

DU 24 42 305 A1

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG  
DIPL.-PHYS. DR. JÜRGEN SCHIRDEWAHN  
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 40,  
CLEMENSSTRASSE 30 2442305  
TELEFON 34 50 67  
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN  
TELEX 5-29 686

u.Z.: J 250 C  
A 769  
(J/k)

4. September 1974

BEECHAM GROUP LIMITED,  
Brentford, Middlesex, England

---

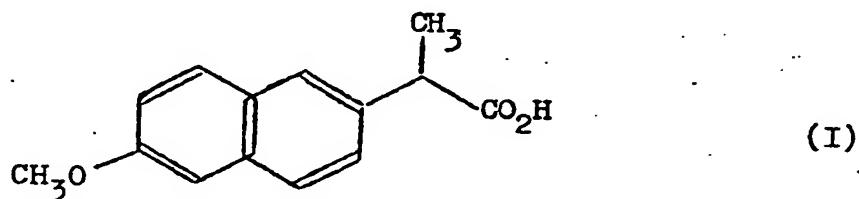
" Naphthalinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate "

---

Priorität: 11. September 1973, Grossbritannien, Nr. 42 550/73

---

Es sind bereits bestimmte Naphthalinderivate bekannt, welche wertvolle entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen und sich insbesondere zur Behandlung der verschiedensten rheumatischen und arthritischen Beschwerden eignen. Besonders wirksam ist ein Naphthalinderivat der nachstehenden Formel I, welches auch klinisch bereits Anwendung gefunden hat :



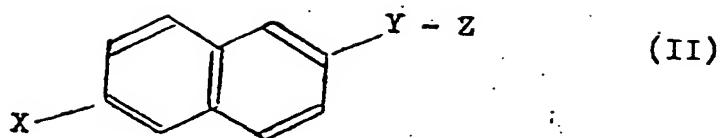
509811/1198

Eine Beschreibung dieser Verbindung und bestimmter in ähnlicher Weise aufgebauter Verbindungen findet sich in den nachstehenden britischen Patentschriften 1 271 132, 1 274 271, 1 274 273, 1 291 356, 1 211 134, 1 297 306, 1 276 261, 1 216 882, 1 289 041, 1 321 347 und 1 296 493; in den US-PS 3 562 336, 3 663 584, 3 626 012, 3 683 015 und 3 651 106 sowie in den veröffentlichten niedersächsischen Patentanmeldungen 71/15159 und 71/12833 und in den veröffentlichten deutschen Patentanmeldungen 2 007 177 und 2 014 030.. Die pharmakologischen Aktivitäten dieser Verbindungen sind gleichfalls in den nachstehenden Literaturstellen bereits beschrieben worden: "J.Med.Chem.", 13, 203 (1970) und "J.Pharm.Exp.Thera.", 179, 114 (1971).

Ein Nachteil der Verbindung der vorstehend angegebenen Formel I besteht jedoch darin, dass sie bei manchen Patienten schwerwiegende Reizungen des gastro-intestinalen Traktes hervorruft und zwar in Mengen, welche die therapeutische Dosis nur geringfügig überschreiten.

Überraschenderweise wurde nunmehr gefunden, dass bisher noch nicht bekannte Naphthalinderivate gleichfalls gute entzündungshemmende Eigenschaften aufweisen, aber in bezug auf die Reizung des gastro-intestinalen Traktes ein wesentlich besseres therapeutisches Verhalten zeigen.

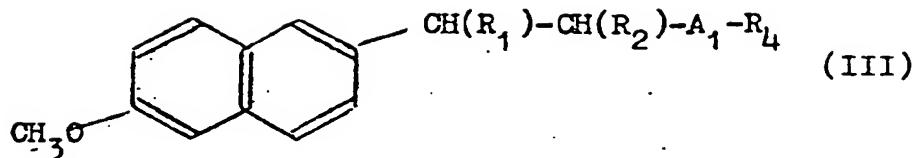
Die erfindungsgemäßen Naphthalinderivate weisen die nachstehende Formel II auf



in welcher X ein Chlor- oder Bromatom, die Methoxyl- oder Methylthiogruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, Y einen Rest  $-\text{CHR}_1-\text{CH}(\text{R}_2)-$ ,  $-\text{CHR}_1-\text{CO}-$ ,  $-\text{CHR}_1-\text{C}(\text{OH})\text{R}_2-$  oder  $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$  bedeutet, wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, die Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe sind, und Z einen Rest  $\text{R}_4$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}_4$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{R}_4$  darstellt, wobei  $\text{R}_4$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und n den Wert 0, 1 oder 2 hat, mit der Massgabe, dass die Gruppierung Y - Z mindestens ein Sauerstoffatom und nicht mehr als eine Carbonylgruppe aufweist.

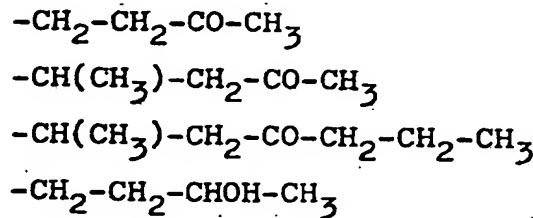
Besonders günstige pharmakologische Eigenschaften haben Verbindungen der Formel II, bei welchen X die Methoxyl- oder Methylthiogruppe bedeutet.

Eine weitere besonders vorteilhafte Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel II sind Naphthalinderivate der nachstehenden Formel III



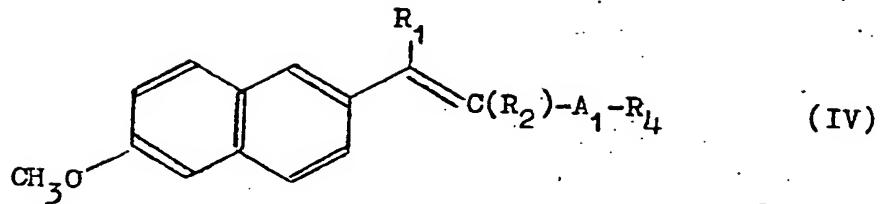
in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> die vorstehend angegebene Bedeutung haben und A<sub>1</sub> die Carbonylgruppe oder die Gruppe CHOH bedeutet.

Bevorzugt sind dabei Naphthalinderivate der vorstehend angegebenen Formel III, in welchen R<sub>1</sub> Wasserstoff oder die Methylgruppe ist, R<sub>2</sub> Wasserstoff bedeutet und R<sub>4</sub> die Methyl- oder Propylgruppe bedeutet. Insbesondere kommen für pharmakologische Zwecke Verbindungen der allgemeinen Formel III in Betracht, bei denen A<sub>1</sub> die Carbonylgruppe bedeutet. Beispiele für solche bevorzugten Verbindungen sind solche der angegebenen Formel III, bei denen die Seitenkette eine der nachstehenden Konfigurationen aufweist :



Insbesondere werden Verbindungen der Formel III bevorzugt, bei denen R<sub>1</sub> Wasserstoff oder die Methylgruppe ist, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom bedeutet, A<sub>1</sub> die Carbonylgruppe ist und R<sub>4</sub> die Methylgruppe bedeutet.

Eine weitere bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel II sind Naphthalinderivate der nachstehenden Formel IV

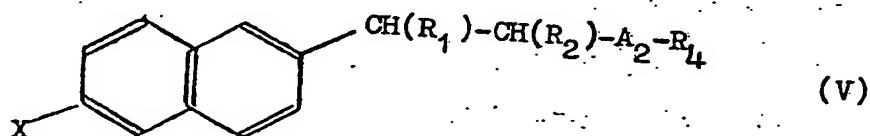


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die vorstehend angegebene allgemeine Bedeutung haben und  $A_1$  die Carbonylgruppe oder die Gruppe  $\text{CHOH}$  bedeutet.

Bevorzugte Naphthalinderivate der vorstehenden Formel IV sind solche, in denen  $R_1$  Wasserstoff oder die Methylgruppe bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff und  $R_4$  die Methylgruppe bedeutet. Insbesondere soll bei diesen Verbindungen  $A_1$  die Carbonylgruppe sein.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Naphthalinverbindungen der allgemeinen Formel II sowie von Zwischenprodukten, aus welchen diese Naphthalinderivate gewonnen werden können.

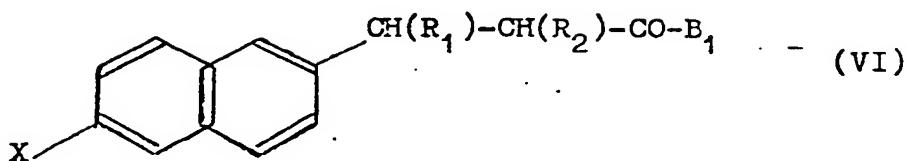
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel V



in welcher  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die vorstehend für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung haben und  $A_2$  die Carbonylgruppe, die Gruppe  $\text{CHOH}$  oder die Gruppe  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$  bedeutet, ist dadurch

509811/1198

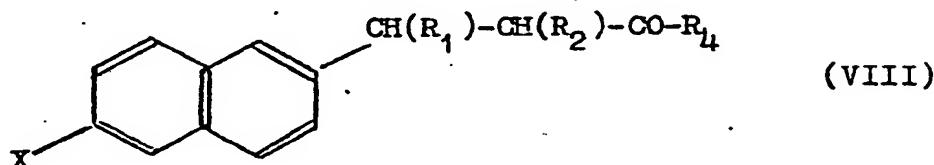
gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel VI



in welcher  $B_1$  ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer Alkylmetallverbindung



zu einer Verbindung der nachstehenden Formel VIII



umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel V reduziert, in welcher  $A_2$  die  $CHOH$ -Gruppe bedeutet, oder die erhaltene Verbindung der Formel VIII mit einer Alkylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel V umsetzt, in welcher  $A_2$  die  $C(CH_3)OH$ -Gruppe bedeutet.

Als Alkylmetallverbindung der Formel VII eignet sich für diese Umsetzung insbesondere eine Alkyllithiumverbindung.

Wie es bei Kettenverlängerungen unter Verwendung von Metallderivaten auch sonst üblich ist, wird diese Umsetzung in einem inerten aprotischen Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen und

vorzugsweise unter einer Intertgas-Schutzschicht durchgeführt. Beispielsweise kann die Umsetzung bei Temperaturen unterhalb  $-40^{\circ}\text{C}$  in wasserfreiem Diäthyläther durchgeführt werden.

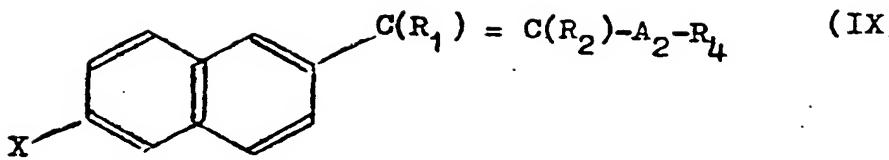
Üblicherweise setzt man während der Reaktion auch noch Kupfer(I)-jodid hinzu.

Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel V, in welchen  $\text{A}_2$  die Carbonylgruppe bedeutet, stellen an sich wertvolle Substanzen dar, und sie können unter anderem als Zwischenprodukte für die Gewinnung von Verbindungen der Formel V dienen, in welchen  $\text{A}_2$  die Gruppe  $\text{CHOH}$  oder die Gruppe  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$  bedeutet.

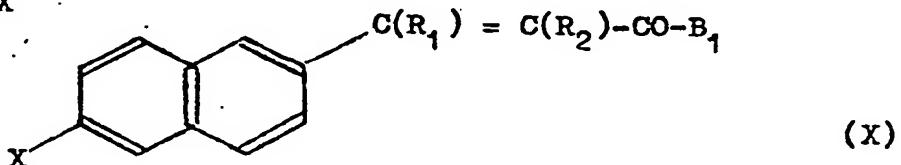
Die Reduktion von Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel V, in welchen  $\text{A}_2$  die Carbonylgruppe bedeutet, zu den entsprechenden sekundären Alkoholen kann mittels üblicher Reduktionsmethoden erfolgen, beispielsweise mittels Hydrierung in Gegenwart eines Übergangsmetalls als Katalysator oder unter Verwendung eines Hydrids, wie  $\text{NaBH}_4$  oder  $\text{LiAlH}_4$ .

Auch die Umwandlung von Ketonen in Verbindungen der Formel V, welche tertiäre Alkohole darstellen, kann mittels üblicher Methoden erfolgen, beispielsweise durch Umsetzung mit  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ ,  $\text{CH}_3\text{MgI}$  oder  $\text{CH}_3\text{Li}$ .

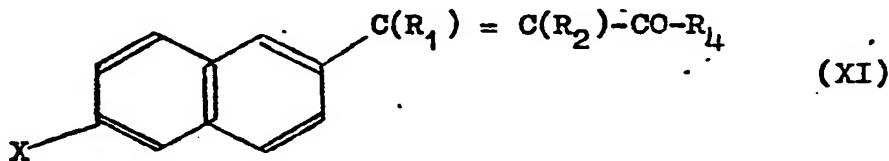
Die Erfahrung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel IX



in welcher X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> die für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung haben und A<sub>2</sub> die Carbonylgruppe, die Gruppe CHOH oder die Gruppe C(CH<sub>3</sub>)OH bedeutet. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel X



in welcher B<sub>1</sub> ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer Alkylmetallverbindung R<sub>4</sub>B<sub>2</sub> zu einer Verbindung der nachstehenden Formel XI



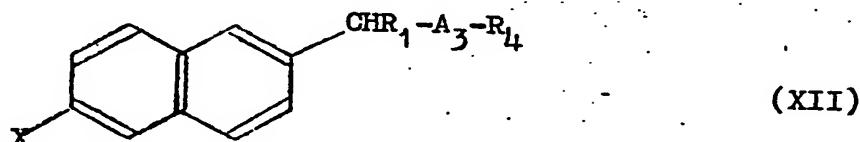
umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel IX reduziert, in welcher A<sub>2</sub> die CHOH-Gruppe bedeutet, oder die erhaltene Verbindung der Formel XI mit einer Methylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel IX umsetzt, in welcher A<sub>2</sub> die C(CH<sub>3</sub>)OH-Gruppe bedeutet. Bei der zuletzt genannten Umsetzung kann manchmal eine Erschwerung durch nicht gewünschte 1,4-Additionen auftreten, wodurch dann die Ausbeute an den gewünschten Verbindungen reduziert wird.

Als Alkylmetallverbindung  $R_4B_2$  wird vorzugsweise eine Alkyl-lithiumverbindung eingesetzt.

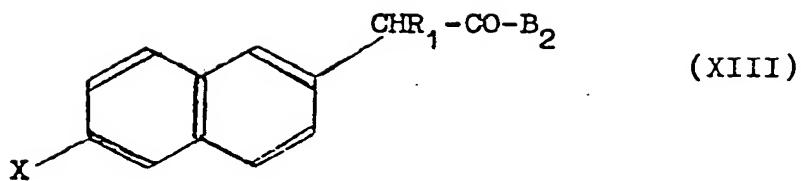
Auch hier kann die zur Kettenverlängerung führende Umsetzung unter den vorstehend bereits beschriebenen allgemeinen Bedingungen durchgeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IX, bei denen  $A_2$  die Carbonylgruppe ist, stellen wertvolle Materialien dar, die auch als Zwischenprodukte zur Gewinnung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX dienen können, bei denen  $A_2$  die Gruppe  $CHOH$  oder die Gruppe  $C(CH_3)OH$  bedeutet.

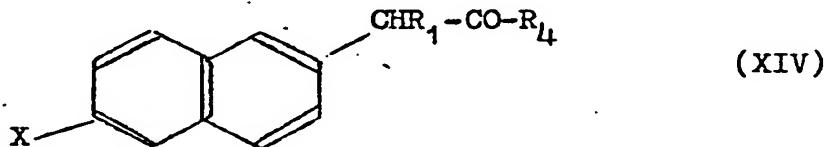
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden allgemeinen Formel XII



in welcher X,  $R_1$  und  $R_4$  die für Verbindungen der Formel II vorstehend angegebene Bedeutung haben, während  $A_3$  die Carbonylgruppe oder die Gruppe  $C(OH)R_2$  bedeutet, mit der Massgabe, dass  $R_2$  die vorstehend für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung hat. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel XIII



in welcher  $B_1$  ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer Alkylmetallverbindung  $R_4B_2$  zu einer Verbindung der nachstehenden Formel XIV

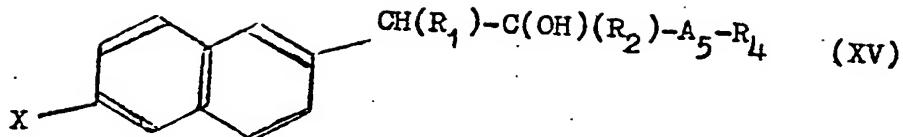


umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel XII reduziert, in welcher  $A_3$  die  $\text{CHOH}$ -Gruppe bedeutet, oder aber die erhaltene Verbindung der Formel XIV mit einer Methyl- oder Äthylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel XII umsetzt, in welcher  $A_3$  die Gruppe  $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$  oder die Gruppe  $\text{C}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$  bedeutet.

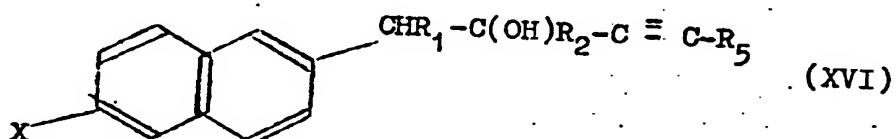
Auch in diesem Fall wird als Verbindung  $R_4B_2$  bevorzugt eine Alkyllithiumverbindung verwendet.

Die Kettenverlängerungsreaktion sowie die gegebenenfalls durchgeführte Reduktion und weitere zusätzliche Reaktionen werden in entsprechender Weise durchgeführt, wie vorstehend bereits beschrieben.

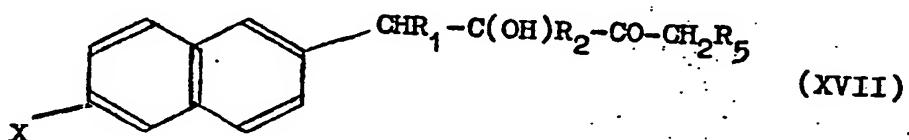
Die Erfindung betrifft ausserdem ein Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel XV



in welcher X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie für Verbindungen der Formel II vorstehend angegebene Bedeutung haben, und A<sub>5</sub> die Carbonylgruppe, die Gruppe CHOH oder die Gruppe C(CH<sub>3</sub>)OH bedeutet. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel XVI

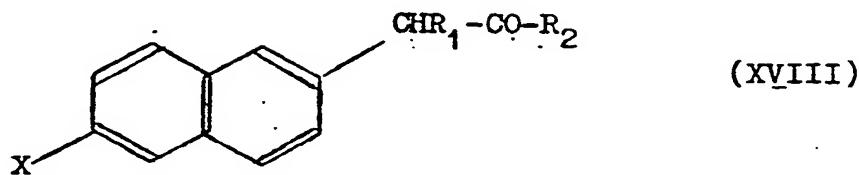


in welcher R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist, in Gegenwart eines Hg(II)-Salzes zu einer Verbindung der nachstehenden Formel XVII



hydratisiert und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel XV reduziert, in welcher A<sub>5</sub> die Gruppe CHOH bedeutet, oder mit einer Alkylmetallverbindung die Carbonylgruppe in eine Gruppe C(CH<sub>3</sub>)OH überführt.

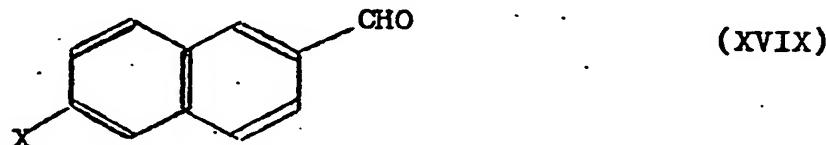
Die als Ausgangsmaterial verwendete Verbindung der Formel XVI kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der nachstehenden Formel XVIII



in welcher X,  $R_1$  und  $R_2$  die für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung haben, mit einem Acetylidion der Formel  $\Theta C \equiv C.R_5$  umsetzt, wobei dieses Acetylidion in an sich bekannter Weise hergestellt worden ist.

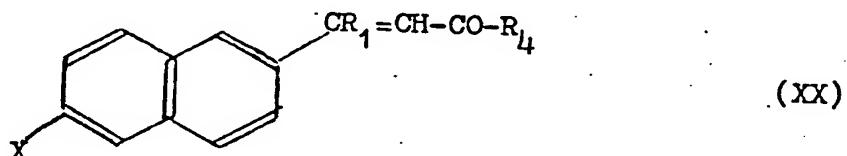
Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel II, in denen X die Methoxylgruppe bedeutet, können hergestellt werden, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II, in welchen X eine Hydroxylgruppe oder ein entsprechendes Anion ist, in an sich bekannter Weise methyliert.

Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel II, in welchen Y die Gruppe  $CH=CH-CO-CH_3$  bedeutet, können durch basenkatalysierte Kondensation mit Aceton aus einer Verbindung der nachstehenden Formel XVIX



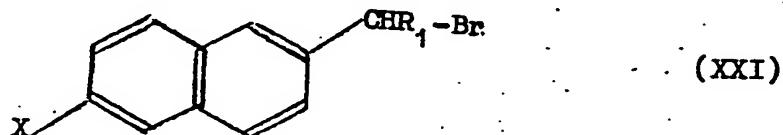
erhalten werden.

Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel II, in denen Y die Gruppe  $\text{CHR}_1\text{-CH}_2\text{-CO-R}_4$  bedeutet, können durch Reduktion einer Verbindung der nachstehenden Formel XX erhalten werden



Derartige Reduktionen können durch Hydrierung in Gegenwart eines üblichen Katalysators mit einem Übergangsmetall, beispielsweise Palladium auf Holzkohle, durchgeführt werden. Im allgemeinen verwendet man für diese Hydrierungsreaktionen ein inertes organisches Lösungsmittel und die Umsetzung wird bei Raumtemperatur unter Atmosphärendruck oder leicht erhöhtem Druck mittels Wasserstoff durchgeführt.

Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel II, in denen Y die Gruppe  $\text{CHR}_1\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$  bedeutet, können durch Umsetzung einer Verbindung der nachstehenden Formel XXI



mit Acetylaceton in Gegenwart einer Base erhalten werden.

Derartige Umsetzungen werden im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie einem niedrigen Alkanol, bei erhöhten Temperaturen, beispielsweise in Äthanollösung unter Rückfluss;

durchgeführt. Geeignet sind dabei solche Basen, welche die Bildung des Anions von Acetylaceton fördern, ohne dass jedoch das Bromatom abgespalten wird. Sehr geeignet für diesen Zweck ist Kaliumcarbonat. Für solche Umsetzungen hat der Rest  $R_1$  zweckmäßig die Bedeutung eines Wasserstoffatoms.

Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel II enthalten oft Asymmetriezentren, und daher existieren die verschiedensten optischen isomeren Formen. Die vorliegende Erfindung umfasst alle derartigen optischen Isomeren.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel II zeigen entzündungshemmende und/oder analgetische Aktivität. Die Erfindung betrifft daher auch Arzneipräparate, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass sie eine Verbindung der allgemeinen Formel II als Wirkstoff enthalten, gegebenenfalls in Kombination mit üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln.

Derartige Arzneipräparate können in auch sonst üblicher Weise konfektioniert sein, insbesondere für die orale Verabreichung in Form von Einheitsdosen, als Tabletten oder Kapseln. Die Dosierungsform enthält üblicherweise 20 mg bis 1000 mg und insbesondere etwa 100 mg bis 600 mg des Wirkstoffes. Derartige Dosierungsformen können ein oder mehrere Male am Tage verabreicht werden, vorzugsweise zwei bis viermal am Tag, so dass die vom Patienten eingenommene Gesamtdosis üblicherweise zwischen 300 und 3000 mg und insbesondere zwischen 500 und 2000 mg liegt, beispielsweise zwischen 600 und 1600 mg.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemässen neuen Naphthalinderivate, wobei die hierfür benötigten Zwischenprodukte gemäss den Beispielen 1, 2, 3, 5 bis 9, 11 und 13 erhalten werden. Beispiel 23 erläutert die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemässen Naphthalinderivate.

B e i s p i e l 1.

3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-crotonsäureäthylester  
(= Ethyl 3-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-2-butenoate)

10,8 g Natriumhydrid in Form einer 60prozentigen Dispersion in Mineralöl werden dreimal mit Cyclohexan gewaschen und dann mit einem Stickstoffstrom trockengeblasen. 150 ml wasserfreies 1,2-Dimethoxyäthan werden zu dem Natriumhydrid zugesetzt und die Aufschämmung wird bei Zimmertemperatur gerührt. Dann werden 54 g Triäthylphosphonacetat tropfenweise zugesetzt und diese Mischung wird etwa eine Stunde lang unter einer Stickstoffschicht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann lässt man eine Lösung von 30 g 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin in 300 ml 1,2-Dimethoxyäthan zulaufen und erhitzt diese Lösung unter einer Schutzschicht aus Stickstoff über Nacht am Rückfluss.

Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt, angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit einer Natriumcarbonatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält den gewünschten Crotonsäureäthylester in Form eines gelben Feststoffes in quantitativer Ausbeute.

Wie die NMR-Messung bestätigt, handelt es sich dabei in der

509811/1198

Hauptsache um das Trans-Isomere.

NMR : trans-Vinylproton  $3,69\tau$ , cis-Vinylproton  $4,0\tau$ .

-  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  : Triplet (3 Protonen) bei  $8,62\tau$ ,  
 $J = 11,5$  cps.

Quartett (2 Protonen) oder  $5,71\tau$ ,  
 $J = 11,5$  cps.

-  $\text{CH}_3$  : Zwei nahe beieinander liegende Maxima bei  $7,28\tau$ ,  
entsprechend insgesamt 3 Protonen.

IR : Carbonyl-Absorption bei  $1708 \text{ cm}^{-1}$ .

### B e i s p i e l 2

#### 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäureäthylester

24 g des Esters von Beispiel 1 werden in 100 ml Äthylacetat aufgenommen und dann setzt man 2,4 g Palladium auf Holzkohle (10prozentig) hinzu. Diese Mischung wird bei Zimmertemperatur und einem Druck von  $3,5 \text{ kg/cm}^2$  zwei Stunden lang hydriert.

Der Katalysator wird dann abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Man erhält den gewünschten Buttersäureäthylester in quantitativer Ausbeute als farblosen Feststoff.

IR : Carbonyl-Absorption des gesättigten Esters bei  $1730 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR:  $\text{CH}_3 - \overset{\text{CH}}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}$  : 3 Protonendublett bei  $8,68\tau$ ,  $J = 11$  cps.

Fehlen von Vinylprotonen.

B e i s p i e l 3

3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäure

14,4 g des gesättigten Esters von Beispiel 2 werden in 300 ml Methanol aufgenommen und dann werden 150 ml 10prozentige Natriumhydroxidlösung zugesetzt. Diese Mischung wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wird angesäuert und mit Äthylacetat nochmals extrahiert. Der saure Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält die freie Säure als weissen Feststoff (11,9 g, Ausbeute: 92 Prozent), Smp.: 126 bis 129°C.

IR : Carbonylabsorption bei 1700 cm<sup>-1</sup>.

B e i s p i e l 4

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on

8,15 ml Thionylchlorid werden tropfenweise zu einer Lösung von 19,0 g der 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäure in 200 ml wasserfreiem Benzol zugesetzt und diese Mischung wird über Nacht unter sanftem Sieden am Rückfluss gehalten. Das Lösungsmittel wird anschliessend abgedampft, und man erhält das rohe Säurechlorid in Form eines braungefärbten Öls.

253 ml einer 2,18 molaren Lösung von Methylolithium in Äther werden mit wasserfreien Äther auf 2 Liter aufgefüllt und

509811/1198

diese Lösung wird auf 0°C abgekühlt und dann unter Stickstoff gerührt. Man setzt 48,6 g Kupfer(I)jodid hinzu und röhrt weitere 10 Minuten. Diese Mischung wird auf -70°C abgekühlt und dann lässt man eine Lösung von 250 ml des rohen Säurechlorids in Äther zulaufen. Die Mischung wird unter einer Stickstoffschicht 15 Minuten bei -70°C gerührt. Dann setzt man 350 ml Methanol zum Abbruch der Reaktion hinzu, verdünnt die Mischung mit Wasser und säuert an.

Als Filtrationshilfe setzt man Kieselguhr zu und filtriert die Reaktionsmischung durch ein Kissen aus Kieselguhr. Die Ätherschicht wird mit Natriumcarbonatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält ein braunes Öl. Durch Reinigen über einer kurzen Chromatographiersäule erhält man das gewünschte Endprodukt als schwach gelb gefärbtes Öl, welches sich beim Stehenlassen langsam verfestigt. Die Ausbeute beträgt 10,7 g (57 Prozent).

IR : Carbonyl-Absorption bei  $1705\text{ cm}^{-1}$ .

NMR :  $\text{CH}_3\text{CO}-$  : 3 Protonensinglett bei 8,01  $\tau$

$\text{CH}_3 - \text{CH}_2$  : 3 Protonendublett bei 8,72  $\tau$ ,  $J = 11$  cps.

Beispiel 5

2-Acetyl-6-methoxynaphthalin

100 g gepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid werden in 600 ml wasserfreiem Nitrobenzol aufgenommen und diese Mischung wird in einem Eisbad gerührt. Dann werden 96 g 2-Methoxynaphthalin zugesetzt und im Verlauf von 15 Minuten lässt man 54,5 ml Acetylchlorid zutropfen. Nach 3 Stunden wird das Eisbad entfernt und die Mischung wird weitere 3 Tage lang gerührt.

Die Reaktionsmischung wird in eine Lösung aus 200 ml konzentrierter Salzsäure, 200 ml Wasser und zerstossenem Eis eingegossen und anschliessend mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich wird der Äther abgedampft. Das verbleibende Nitrobenzol wird durch Vakuumdestillation entfernt. Der dunkelbraun gefärbte Rückstand wird einer fraktionierten Destillation unterworfen. Man erhält so die gewünschte Verbindung 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin als gelb gefärbten Feststoff als Hauptfraktion (Siedepunkt: 155 bis 160°C / 0,4 mm Hg). Dieser Feststoff wird aufgeschmolzen und in 300 ml Methanol eingegossen. Die sich abscheidenden farblosen Kristalle (24,6 g, Smp. 109 bis 110°C) werden abfiltriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuumexikator getrocknet. Weitere Mengen der Naphthalinverbindung kann man durch Aufkonzentrierung der Mutterlauge erhalten.

B e i s p i e l 6

2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-essigsäure

Eine Mischung aus 213 g 2-Acetyl-6-methoxynaphthalin, 38,4 g Schwefel und 120 ml Morpholin wird über Nacht am Rückfluss gehalten. Das als Zwischenprodukt gebildete rohe Thiomorpholid wird durch Anreiben mit Äther gereinigt, dann in 300 ml Äthanol und 1000 ml einer 10prozentigen Kaliumhydroxidlösung aufgenommen und 4 Stunden am Rückfluss erhitzt.

Die Mischung wird filtriert und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wird angesäuert, der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form eines kremefarbenen Festkörpers. Ausbeute: 107,2 g (46,6 Prozent). Schmelzpunkt 158 bis 162°C.

NMR : 2 Protonensinglett (-CH<sub>2</sub>-) bei 6,23 τ.

B e i s p i e l 7

2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-essigsäuremethylester

26,89 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-essigsäure werden in 120 ml Methanol und 15,5 ml Acetylchlorid aufgenommen. Diese Mischung wird 2 Stunden sanft unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält so 24,9 g

509811/1198

der gewünschten Verbindung in Form eines rosa Feststoffes.

Ausbeute: 87 Prozent. Schmelzpunkt 75°C.

NMR : 3 Protonensinglett ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) bei 6,29  $\tau$ .

### B e i s p i e l 8

2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäuremethylester.

2,5 g Natrium und einige Kristalle Ferrinitrat werden zu 200 ml frisch über Natrium destilliertem flüssigem Ammoniak zugesetzt und diese Mischung wird 2 Stunden gerührt. Dann wird eine Lösung aus 24,9 g des Esters von Beispiel 7 in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugesetzt und die Mischung 15 Minuten gerührt. Anschliessend setzt man vorsichtig 7,9 ml Äthyljodid in 10 ml Tetrahydrofuran hinzu und röhrt die Mischung weitere 2 Stunden. Danach setzt man 7 g Ammoniumchlorid hinzu und lässt das Ammoniak über Nacht verdampfen.

Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird nacheinander mit einer Lösung von Natriumbicarbonat, einer Lösung von Natriumchlorid und mit Wasser gewaschen. Dann trocknet man über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zur Trockne ein. Man erhält 27,4 g (Ausbeute: 98 Prozent) des Buttersäuremethylesters in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 69 - 71°C.

NMR : 3 Protonentriplett ( $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ ) bei 9,09  $\tau$ ,  $J = 12$  cps.

Die vorstehend beschriebene Arbeitsweise wird unter Verwendung von 1,05 g Natrium, 200 ml flüssigem Ammoniak und 10,5 g des  
509811/1198

Esters von Beispiel 7 sowie 2,8 ml Methyljodid wiederholt. Man erhält auf diese Weise 10,3 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäuremethylester in Form eines gelben Feststoffes (Ausbeute: 92,5 Prozent).

NMR : 3 Protonendublett ( ${}^1\text{CH}_3\text{-CH-}$ ) bei 8,41  $\tau$ ,  $J = 12$  cps.

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 1,0 g Natrium, 100 ml flüssigem Ammoniak, 10 g des Esters von Beispiel 7 und 3,15 ml 1-Brompropan wiederholt. Man erhält als Endprodukt ein braunes Öl, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt besteht aus 6,49 g (Ausbeute: 55 Prozent) 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-valeriansäuremethylester in Form eines gelben Feststoffes.

### B e i s p i e l 9

#### 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäure

27,4 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäuremethylester werden in 300 ml Methanol und 150 ml einer 10prozentigen Natrium-hydroxydlösung aufgenommen und dieses Gemisch 2 Stunden lang am Rückfluss erhitzt.

Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wird angesäuert, mit Äthylacetat extrahiert und die organische Schicht mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen zur Trockne erhält man die freie Säure als orange gefärbten Feststoff (25,8 g, Ausbeute: 99 Prozent) mit

einem Schmelzpunkt von 125 bis 131°C.

Diese Arbeitsweise wird unter Verwendung von 10,3 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäuremethylester, 200 ml Methanol und 100 ml 10prozentiger Natriumhydroxidlösung wiederholt. Man erhält auf diese Weise 9,3 g (Ausbeute: 96 Prozent) eines orange gefärbten Feststoffes, der aus Äther umkristallisiert wird. Das Endprodukt ist 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure in Form eines gelb gefärbten Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 148 bis 153°C.

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 6,49 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-valeriansäuremethylester, 90 ml Methanol und 45 ml 10prozentiger Natriumhydroxidlösung wiederholt. Man erhält so 5,2 g (Ausbeute: 84 Prozent) der 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-valeriansäure in Form eines kremefarbigen Feststoffes.

#### B e i s p i e l 10

##### 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on

23,9 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-buttersäure werden in 100 ml wasserfreiem Benzol aufgenommen und dann setzt man tropfenweise eine Lösung von 11,5 ml Thionylchlorid in 10 ml Benzol hinzu. Die Mischung wird über Nacht unter sanftem Sieden am Rückfluss gehalten. Anschliessend werden die Lösungsmittel abgedampft, und man erhält so das rohe Säurechlorid.

311 ml einer 2,2 molaren Lösung von Methyllithium in Äther werden mit wasserfreiem Äther auf 1800 ml aufgefüllt und diese

Lösung wird auf 0°C gekühlt und unter Stickstoff gerührt. Dann setzt man 59,5 g Kupfer(I)jodid hinzu und röhrt weitere 10 Minuten.

Diese Mischung wird auf -70°C abgekühlt und dann setzt man eine Lösung des Säurechlorids in 400 ml wasserfreiem Äther hinzu. Die erhaltene Mischung wird unter Stickstoff 15 Minuten bei einer Temperatur von -70°C gerührt.

Man setzt dann 250 ml Methanol zum Abbruch der Reaktion hinzu, lässt die Reaktionsmischung durch Stehenlassen Raumtemperatur annehmen, verdünnt mit Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure an. Dann setzt man Kieselguhr als Filterhilfe hinzu und filtriert die Mischung. Die Ätherschicht des Filtrats wird abgetrennt, mit Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, schliesslich über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.

Durch Eindampfen zur Trockne erhält man ein braunes Öl, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Man erhält so 14,2 g (Ausbeute: 60 Prozent) der gewünschten Verbindung in Form eines schwach gelb gefärbten Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 56 bis 59°C.

IR : Carbonyl-Absorption bei 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR : 3 Protonensinglett ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) bei 7,9 τ.

Diese Arbeitsweise wird unter Verwendung von 5,0 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-essigsäure, 2,4 ml Thionylchlorid, 60 ml einer 1,95 molaren Lösung von Methylolithium und 12,1 g Kupfer(I)jodid wiederholt. Man erhält 4,7 g (Ausbeute: 95 Prozent) eines

braunen Feststoffes, der in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt ist 1-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propan-2-on in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 69 bis 72°C.

NMR : 3 Protonensinglett ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) bei 7,87 τ.

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 16,4 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-propionsäure, 7,2 ml Thionylchlorid, 180 ml einer 1,95 molaren Lösung von Methylolithium und 36,3 g Kupfer(I)jodid wiederholt. Man erhält so 15,9 g (Ausbeute: 98 Prozent) eines gelben Öls, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt ist 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on in Form eines gelben Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 68 bis 69°C.

NMR : 3 Protonensinglett ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) bei 7,94 τ.

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 5,2 g 2-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-valeriansäure, 2,1 ml Thionylchlorid, 66,6 ml einer 2,18 molaren Lösung von Methylolithium und 13,1 g Kupfer(I)jodid wiederholt. Man erhält so ein gelbes Öl, das in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt ist 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-hexan-2-on in Form eines schwach gelben Öls. Ausbeute: 4,5 g (87 Prozent).

NMR : 3 Protonensinglett ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) bei 8,0 τ.

B e i s p i e l 11

3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1-hexin

Aus 25,5 ml Äthylbromid und 6,15 g Magnesium in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter einer Schutzschicht aus Stickstoff Äthylmagnesiumbromid (0,24 Mol) hergestellt.

Acetylen lässt man 30 Minuten lang durch 100 ml wasserfreies Tetrahydrofuran perlen. Dieser Acetylenstrom wird fortgesetzt, während man tropfenweise die Äthylmagnesiumbromidlösung zusetzt. Nach beendetem Zusatz lässt man das Acetylen weitere 45 Minuten durch die Lösung perlen.

Dann setzt man zu dem gerührten Grignard-Reagens bei Raumtemperatur tropfenweise 9,19 g (0,038 Mol) 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzu. Das Rühren wird über Nacht fortgesetzt.

Die Reaktionsmischung wird dann in eine 5prozentige Ammoniumchloridlösung eingegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Es bleibt ein braunes Öl zurück, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Man erhält so 5,2 g (Ausbeute: 51 Prozent) der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls.

IR : Keine Carbonyl-Absorption,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$  Absorption bei  $3300 \text{ cm}^{-1}$ . (C-H Valenzschwingung)  
breite - OH Absorption bei  $3500 \text{ cm}^{-1}$ .

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 0,24 Mol Äthylmagnesiumbromid und 9,8 g 3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-hexan-2-on wiederholt. Das zunächst erhaltene braune Öl wird in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt. Man erhält als Endprodukt 8,99 g (Ausbeute: 83 Prozent) der Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1-heptin in Form eines gelb gefärbten Harzes.

IR : Keine Carbonyl-Absorption, -C≡CH Absorption bei  $3300\text{ cm}^{-1}$ , -OH Absorption bei  $3500\text{ cm}^{-1}$ .

### B e i s p i e l 12

#### 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-hexan-2-on

5,2 g der Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1-hexin werden in 60 ml Tetrahydrofuran und 40 ml verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und dann werden 375 mg Mercurisulfat zugesetzt. Diese Mischung wird zwei Stunden lang unter sanftem Sieden am Rückfluss gehalten.

Die Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form eines gelben Öls (5,34 g, Ausbeute: 96 Prozent). Durch Umkristallisieren aus Petroläther (Siedebereich 60 bis 80°C) erhält man die betreffende Verbindung als farblosen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 94 bis 97°C.

IR : Carbonyl-Absorption bei  $1705\text{ cm}^{-1}$ ,  
-OH Absorption bei  $3490\text{ cm}^{-1}$ .

NMR : 3 Protonensinglett ( $\text{CH}_3\text{CO}-$ ) bei  $7,61\text{ \tau}$ .

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 5 g der Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1-pentin, 60 ml Tetrahydrofuran, 40 ml verdünnter Schwefelsäure und 250 mg Mercurisulfat wiederholt. Man erhält zunächst ein braunes Öl, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt sind 2,18 g (Ausbeute 41 %) der Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on in Form eines kremefarbenen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 72 bis  $74^\circ\text{C}$ .

IR : Carbonyl-Absorption bei  $1690\text{ cm}^{-2}$ .

Die Arbeitsweise wird unter Verwendung von 7,5 g der Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-1-heptin, 120 ml Tetrahydrofuran, 80 ml verdünnter Schwefelsäure und 750 mg Mercurisulfat wiederholt. Man erhält zunächst 7,7 g (Ausbeute: 96 Prozent) eines braunen Öls, welches in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt wird. Das Endprodukt ist die Verbindung 3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-heptan-2-on als gelbgefärbter Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 89 bis  $90^\circ\text{C}$ .

IR : Carbonyl-Absorption bei  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

B e i s p i e l 13

Trans-3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-crotonsäure

27,4 g Trans-3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-crotonsäureäthylester werden in 600 ml Methanol und 300 ml einer 10prozentigen Natriumhydroxidlösung aufgenommen und diese Mischung wird zwei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Natriumsalz der betreffenden Säure kristallisiert aus und wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit Äthylacetat extrahiert und die wässrige Schicht wird abgetrennt.

Das Natriumsalz der Säure wird in der wässrigen Schicht suspendiert und diese Mischung wird angesäuert. Dann setzt man Äthylacetat hinzu und erwärmt die Mischung, bis sich der gesamte Feststoff aufgelöst hat. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhält 20,7 g eines schwach gelben Feststoffes. Dieses Produkt wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Das Endprodukt sind 15,9 g (Ausbeute: 67,8 Prozent) der Verbindung Trans-3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-crotonsäure in Form eines farblosen Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 195 bis 204°C.

IR (Nujol): Carbonyl-Absorption bei  $1680\text{ cm}^{-1}$ .

B e i s p i e l 14

Trans-4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pent-3-en-2-on

8,15 ml Thionylchlorid werden tropfenweise zu einer Lösung von 14,0 g der Verbindung Trans-3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-croton-säure in 140 ml wasserfreiem Benzol zugesetzt und diese Mischung wird 4 Stunden lang unter sanftem Sieden am Rückfluss gehalten. Anschliessend wird das Lösungsmittel abgedampft und man erhält so das rohe Säurechlorid in Form eines braunen Öls.

173,3 ml einer 2,1 molaren Lösung von Methyllithium in Äther werden mit wasserfreiem Äther auf 1200 ml aufgefüllt. Diese Lösung wird auf 0°C abgekühlt und unter Stickstoff gerührt. Dann setzt man 34,75 g Kupfer(I)jodid hinzu und röhrt weitere 10 Minuten. Diese Mischung wird auf -70°C abgekühlt, und dann lässt man eine Lösung des rohen Säurechlorids in 150 ml Äther zulaufen. Die Mischung wird noch weitere 15 Minuten unter Stickstoff bei -70°C gerührt. Anschliessend setzt man 150 ml Methanol zum Abbruch der Umsetzung zu, verdünnt die Mischung mit Wasser und säuert an. Als Filterhilfe wird Kieselguhr zugesetzt, und dann wird die Reaktionsmischung über einem Kissen aus Kieselguhr abfiltriert. Die Ätherschicht wird mit Natriumcarbonatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Es verbleibt ein gelber Feststoff als Rückstand. Das Produkt wird in einer kurzen Chromatographiersäule gereinigt und aus Petroläther (60 bis 80°C) umkristallisiert. Man erhält so 11,5 g (Ausbeute 82,8 Prozent) der Verbindung Trans-4-(6'-Methoxy-

2'-naphthyl)-pent-3-en-2-on in Form eines schwach gelb gefärbten Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 98 bis 101°C.

IR (Nujol) : Carbonyl-Absorption bei 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR : Vinylprotonsinglett bei 3,30  $\tau$

$\text{CH}_3\text{CO}^-$  : 3 Protonensinglett bei 7,30  $\tau$ . -

B e i s p i e l 15

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-ol

Zu einer in Eis gekühlten Lösung von 2 g der Verbindung 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on in 100 ml Methanol setzt man 1 g Natriumborhydrid hinzu. Diese Lösung wird eine Stunde lang gerührt, dann mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen Ätherextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockne eingedampft. Man erhält 1,3 g eines klaren farblosen Öls.

IR : 3400  $\text{cm}^{-1}$  (OH) Keine C = O-Absorption beobachtet.

B e i s p i e l 16

4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-ol

Eine Lösung von 2 g der Verbindung 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-pentan-2-on in 100 ml Äther wird zu einem Grignard-Reagens zugesetzt, welches aus 1,0 ml Methyljodid und 0,5 g Magnesium in 100 ml Äther hergestellt worden ist. Die Mischung wird 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt und mit ge-

sättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Extrahieren mit Äther und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 1,5 g eines klaren farblosen Öls.

IR :  $3350 \text{ cm}^{-1}$  (OH). Keine C = O-Absorption beobachtet.

B e i s p i e l 17

4-(2-Naphthyl)-pentan-2-on

Gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 4 wird 3-(2-Naphthyl)-buttersäure in die Verbindung 4-(2-Naphthyl)-pentan-2-on mit einem Siedepunkt von  $156^\circ\text{C}$  / 1,5 mm Hg überführt.

B e i s p i e l 18

5-(2-Naphthyl)-hexan-2-on

Unter Verwendung der Arbeitsweise von Beispiel 4 wird die Verbindung 5-(2-Naphthyl)-hexan-2-on aus 4-(2-Naphthyl)-valeriansäure hergestellt.

B e i s p i e l 19

4-(2-Naphthyl)-pentan-2-ol

Unter Verwendung der Arbeitsweise von Beispiel 15 wird das gemäss Beispiel 18 hergestellte 5-(2-Naphthyl)-hexan-2-on reduziert, wobei man das gewünschte Pentan-2-ol in Form eines Öls erhält.

B e i s p i e l 20

4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-3-buten-2-on

30 g der Verbindung 6-Methoxy-2-naphthaldehyd werden 3 Stunden lang in 500 ml Aceton unter Zusatz von 10 ml einer 10prozentigen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid gerührt. Die Lösung wird dann angesäuert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck abgedampft. Man erhält so 30 g eines Feststoffes. Dieses rohe Produkt wird in einer Silicagelsäule unter Verwendung von Benzol als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhält 15 g der gewünschten Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 120°C.

B e i s p i e l 21

4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on

32 g der Verbindung 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-3-buten-2-on in 500 ml Äthylacetat werden bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck über einem Katalysator (3 g) aus 10 Prozent Palladium auf Kohle mit Wasserstoff geschüttelt, bis keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man erhält so 22,5 g der gewünschten Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 78,5°C.

B e i s p i e l 22

4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-on

Eine Mischung aus 0,1 Mol 6-Methoxy-2-brommethyl-naphthalin,

509811/1198

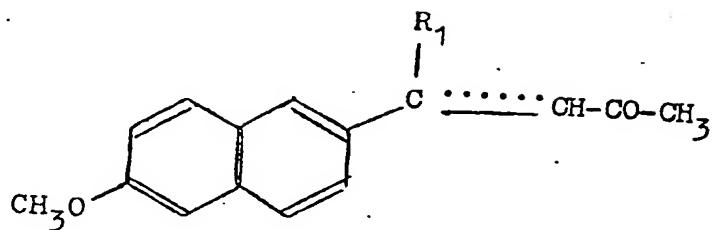
0,1 Mol Acetylaceton und 0,1 Mol Kaliumcarbonat in 125 ml Äthanol wird 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Äthanol unter verminderter Druck abgedampft und der Rückstand wird in 400 ml einer Wasser/Äther-Mischung (1 : 1) aufgenommen und geschüttelt. Die Ätherschicht wird dann über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Es verbleibt als Rückstand ein klares Öl, aus welchem sich nach Reinigung die gewünschte Verbindung in Form eines festen Stoffes abscheidet.

B e i s p i e l 23

Mittels des üblichen Allen-Doisy-Tests wird die östrogene Wirksamkeit einiger Verbindungen gemäss der Erfindung bestimmt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle I zusammengefasst. Ausserdem wird die entzündungshemmende Wirksamkeit von einigen Verbindungen gemäss der Erfindung mittels des üblichen Rattenpfoten-Carrageenin-Tests bestimmt. Auch die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle I aufgeführt.

Die Ergebnisse bestätigen, dass die erfindungsgemässen Verbindungen eine gute Aktivität bei solchen Dosen zeigen, wo noch keine übermässige östrogene Wirkung zu beobachten ist. Ausserdem wird angenommen, dass das Fehlen einer Verzweigungsstelle am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom jegliche östrogene Wirkung vermindert, ohne jedoch die gewünschte entzündungshemmende Wirksamkeit wesentlich zu beeinträchtigen.

Es wurde ausserdem beobachtet, dass Verbindungen der nachstehenden Formel



in welcher  $R_1$  entweder Wasserstoff oder die Gruppe  $CH_3$  bedeutet und die punktierte Linie eine möglicherweise vorhandene Doppelbindung wiedergibt, in einer Dosis von 300 mg/kg/Tag, welche oral verabreicht wird, nach 3 Tagen zu keinerlei Reizungen des Rattenmagens Anlass geben, während sich schon nach 1 1/2 Tagen einer entsprechenden oralen Verabreichung der Verbindung gemäss Formel I sehr schwerwiegende gastritische Reizungen bemerkbar machen.

T a b e l l e I

- Seite 36 -

Verbindung	Ostrogene Wirkung Allan-Doisy - Test	Entzündungshemmende Wirkung Rattentempfoten-Carrageenan-Test		
		50 mg/kg sub.cut., Inaktiv (Maus)	100 mg/kg oral Inaktiv (Ratte)	Activ
3-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on	50 mg/kg sub.cut., Inaktiv (Maus)	100 mg/kg oral Activ	50 und 100 mg/kg oral Activ	
	600 mg/kg oral Inaktiv (Ratte)			
3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy- 2'-naphthyl)-pentan-2-on	100 mg/kg sub.cut., Activ (Maus)			
3-Hydroxy-3-methyl-4-(6'-methoxy- 2'-naphthyl)-hexan-2-on	50 mg/kg sub.cut., Activ (Maus)			
4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)- pent-3-en-2-on	100 mg/kg sub.cut., Inaktiv (Maus)	100 mg/kg oral Activ	100 mg/kg oral Activ	Inaktiv
4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)- pentan-2-on	300 mg/kg oral Activ (Ratte)			
4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)- pentan-2-on	200 mg/kg oral Inaktiv (Ratte)	50 mg/kg oral Activ	100 mg/kg oral Activ	
				(1 Std. nach Verabreich. *)
4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3- buten-2-on	300 mg/kg oral Inaktiv (Ratte)	300 mg/kg oral Activ		

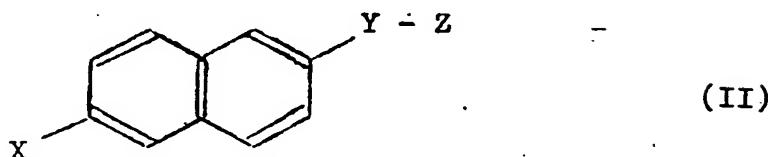
\*) Aspirin (300 mg/kg) zeigt äquivalente Aktivität 2 Stunden nach Verabreichung

2442305

509811/1198

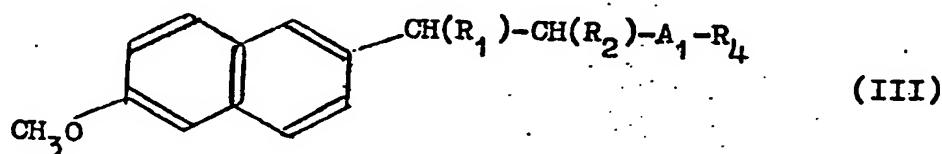
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Naphthalinderivate der nachstehenden Formel



in welcher X ein Chlor- oder Bromatom, die Methoxyl- oder Methylthiogruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, Y einen Rest  $-\text{CHR}_1-\text{CH}(\text{R}_2)-$ ,  $-\text{CHR}_1-\text{CO}-$ ,  $\text{CHR}_1-\text{C}(\text{CH})\text{R}_2-$  oder  $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{C}(\text{R}_2)-$  bedeutet, wobei  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, die Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe sind, und Z einen Rest  $\text{R}_4$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COR}_4$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{R}_4$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{R}_4$  darstellt, wobei  $\text{R}_4$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und n den Wert 0, 1 oder 2 hat, mit der Massgabe, dass die Gruppierung Y - Z mindestens ein Sauerstoffatom und nicht mehr als eine Carbonylgruppe aufweist.

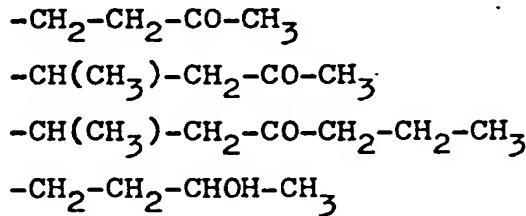
2. Naphthalinderivate nach Anspruch 1 der nachstehenden Formel



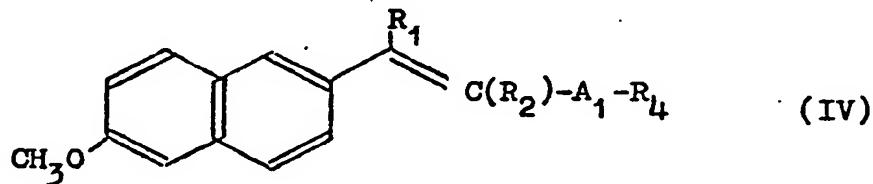
in welcher  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_4$  die vorstehend angegebene Bedeutung

haben und  $A_1$  die Carbonylgruppe oder die Gruppe  $\text{CHOH}$  bedeutet.

3. Naphthalinderivate nach Anspruch 2, Formel III, in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder die Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff und  $R_4$  die Methyl- oder Propylgruppe bedeutet.
4. Naphthalinderivate nach Anspruch 3, Formel III, in welcher  $A_1$  die Carbonylgruppe ist.
5. Naphthalinderivate nach Anspruch 4, Formel III, in welcher die Seitenkette eine der nachstehenden Konfigurationen aufweist



6. Naphthalinderivate nach Anspruch 1 der nachstehenden Formel

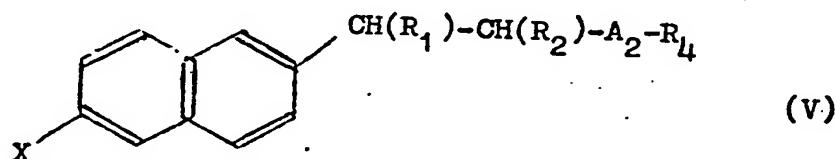


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben und  $A_1$  die Carbonylgruppe oder die Gruppe  $\text{CHOH}$  bedeutet.

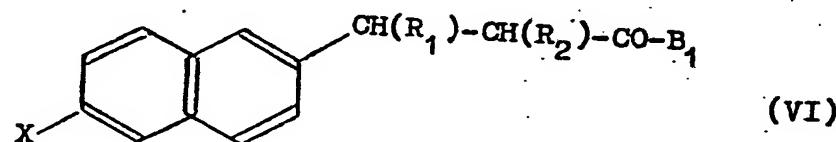
7. Naphthalinderivate nach Anspruch 6, Formel IV, in welcher  $R_1$  Wasserstoff oder die Methylgruppe,  $R_2$  Wasserstoff und  $R_4$  die Methylgruppe bedeutet.

8. Naphthalinderivate nach Anspruch 7, Formel IV, in welcher  $A_1$  die Carbonylgruppe ist.

9. Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel



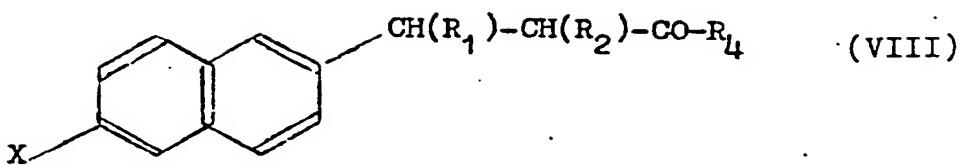
in welcher  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung haben und  $A_2$  die Carbonylgruppe, die Gruppe  $\text{CHOH}$  oder die Gruppe  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$  bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel



in welcher  $B_1$  ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer Alkylmetallverbindung

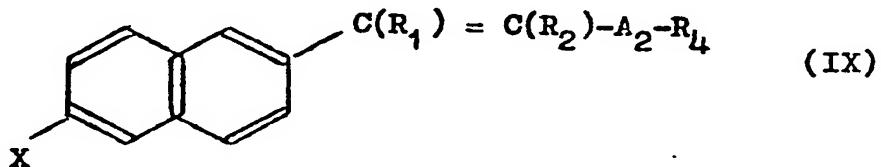


zu einer Verbindung der nachstehenden Formel

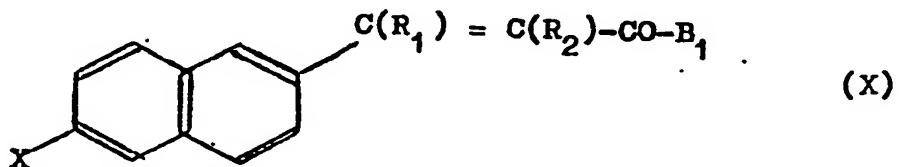


umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel V reduziert, in welcher  $A_2$  die  $\text{CHOH}$ -Gruppe bedeutet, oder die erhaltene Verbindung der Formel VIII mit einer Methylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel V umsetzt, in welcher  $A_2$  die  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$ -Gruppe bedeutet.

10. Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel



in welcher  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_4$  die für Verbindungen der Formel II angegebene Bedeutung haben und  $A_2$  die Carbonylgruppe, die Gruppe  $\text{CHOH}$  oder die Gruppe  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$  bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel



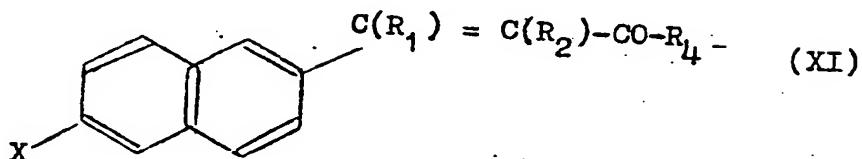
in welcher  $B_1$  ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer

Alkylmetallverbindung



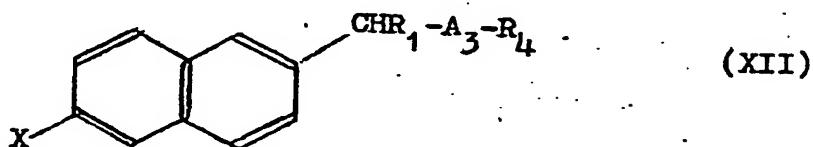
(VII)

zu einer Verbindung der nachstehenden Formel

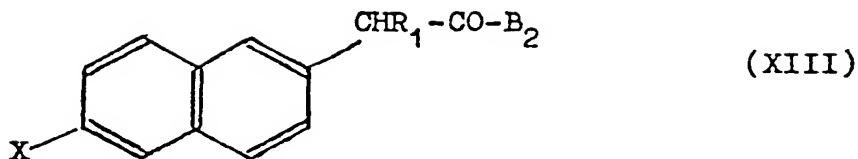


umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel (IX) reduziert, in welcher  $A_2$  die  $CHOH$ -Gruppe bedeutet, oder die erhaltene Verbindung der Formel (XI) mit einer Methylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel (IX) umsetzt, in welcher  $A_2$  die  $C(CH_3)OH$ -Gruppe bedeutet.

11. Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel



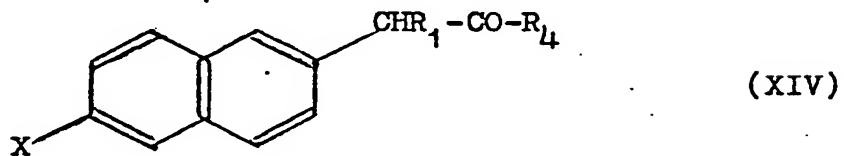
in welcher  $X$ ,  $R_1$  und  $R_4$  die für Verbindungen der Formel (II) angegebene Bedeutung haben und  $A_3$  die Carbonylgruppe oder die Gruppe  $C(OH)R_2$  bedeutet mit der Massgabe, dass  $R_2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel



in welcher B<sub>1</sub> ein Chlor- oder Bromatom ist, mit einer Alkylmetallverbindung

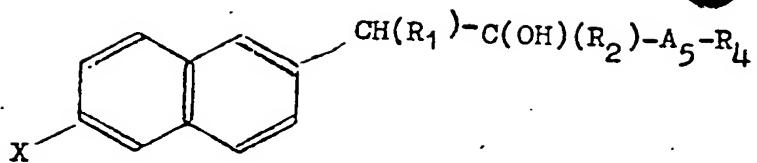


zu einer Verbindung der nachstehenden Formel

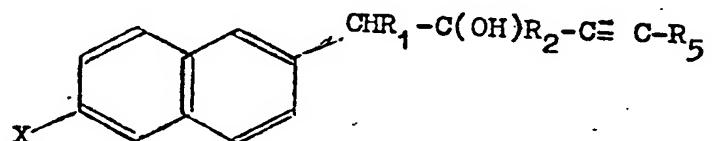


umsetzt und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel (XII) reduziert, in welcher A<sub>3</sub> die CHOH-Gruppe bedeutet, oder die erhaltene Verbindung der Formel (XIV) mit einer Methyl- oder Äthylmetallverbindung zu einer Verbindung der Formel (XII) umsetzt, in welcher A<sub>3</sub> die Gruppe C(OH)CH<sub>3</sub> oder die Gruppe C(OH)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> bedeutet.

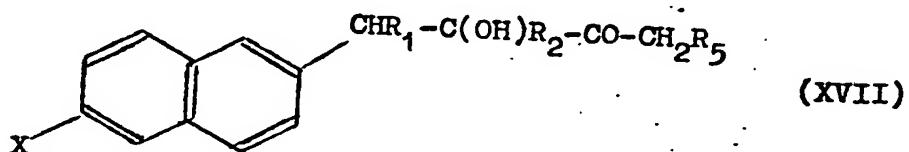
12. Verfahren nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung R<sub>4</sub>B<sub>2</sub> Methylolithium CH<sub>3</sub>Li verwendet.
13. Verfahren zur Herstellung von Naphthalinderivaten der nachstehenden Formel:



in welcher X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> die für Verbindungen der Formel (II) angegebene Bedeutung haben und A<sub>5</sub> die Carbonylgruppe, die Gruppe CHOH oder die Gruppe C(CH<sub>3</sub>)OH bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der nachstehenden Formel



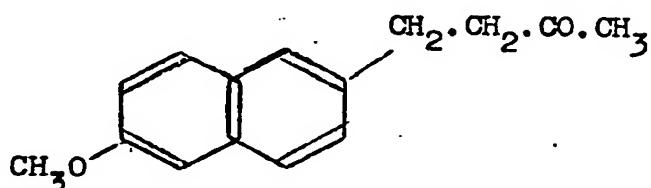
in welcher R<sub>5</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist, in Gegenwart eines Hg(II)-Salzes zu einer Verbindung der nachstehenden Formel



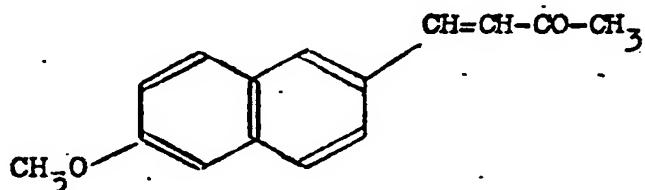
hydratisiert und letztere gegebenenfalls zu einer Verbindung der Formel (XV) reduziert, in welcher A<sub>5</sub> die Gruppe CHOH bedeutet, oder mit einer Alkylmetallverbindung die Carbonylgruppe in eine Gruppe C(CH<sub>3</sub>)OH überführt.

14. Arzneipräparate, auch in oral verabreichbarer Form, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1, Formel (II) als Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit üblichen, pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

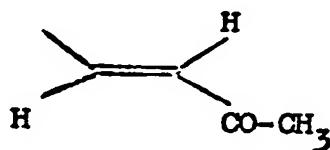
15. 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on der Formel



16. 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-3-buten-2-on der Formel



17. Verbindung gemäss Anspruch 16 mit folgender Seitenkettenkonfiguration:



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**